

“理奧” 硫酸魚精蛋白注射液
Protamine Sulphate LEO Pharma
1400 Anti-Heparin IU/ml
Solution for Injection and Infusion
衛署藥輸字第 012640 號
本藥限由醫師使用

1. 藥品名稱

“理奧” 硫酸魚精蛋白注射液

Protamine Sulphate LEO Pharma Solution for Injection and Infusion

2. 成分

每毫升含萃取自鮭魚 (*Onchorhynchus keta*) 精液之硫酸魚精蛋白 1400 抗肝素國際單位 (相當於 10 毫克 / 毫升) Protamine Sulphate 1400 anti-heparin IU (corresponds to 10 mg/ml)

1 毫升含有硫酸魚精蛋白 1400 抗肝素國際單位 anti-heparin IU (10 毫克)

5 毫升含有硫酸魚精蛋白 7000 抗肝素國際單位 anti-heparin IU (50 毫克)

鈉 3.3 毫克 / 毫升

賦形劑：請參見第 6.1 節。

3. 藥物劑型

注射和輸注用溶液

清澈、無色溶液

4. 臨床特性

4.1 適應症狀

中和過量的肝素 Heparin

4.2 用法用量

【註：用法用量因改用新方法標定效價而變更為：

10 毫克 Protamine sulphate 可中和 1400 國際單位的肝素】

投予 Protamine sulphate 應緩慢地從靜脈注射超過約 10 分鐘的期間，或是固定緩慢地從靜脈輸注。最大的單一注射量 (每次劑量) 不應超過 5 毫升 (7000 抗肝素國際單位 anti-heparin IU/50 毫克 硫酸魚精蛋白)。理論上，應當以凝血試驗來決定劑量。為達成此目的，活化的部份凝血酶素時間 (activated partial thromboplastin time APTT)、活化凝血時間 (activated clotting time ACT)、抗凝血因子 Xa (anti Xa)，以及臨床的魚精蛋白 protamine 中和試驗 (bedside protamine neutralisation test) 都適用。凝血試驗 Coagulation tests 通常是在施打硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 後 5 到 15 分鐘進行。由於硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 比肝素 heparin 在血液中被清除的速度更快，尤其是低分子量肝素 LMWH，因此可能需要額外的劑量。皮下施打肝素 heparin 或低分子量肝素 LMWH，會延長其吸收，也可能需要給予的重複劑量。

中和肝素 Neutralisation of Heparin：

1 毫升硫酸魚精蛋白注射液 Protamine sulphate LEO Pharma (10 毫克 硫酸魚精蛋白 Protamine sulphate) 可中和將近 1400 國際單位的肝素 (1400 IU heparin)。由於靜脈注射施打的肝素的半衰期比較短 (30 分鐘 - 2 小時)，硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 的劑量必須根據停止肝素靜脈投予後所經過的時間加以調整。如果停止靜脈注射肝素 heparin 後所經過的時間超過 15 分鐘的話，與肝素 heparin 投予量有關的硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 之劑量應適當降低。

特殊族群

新生兒和孩童的安全與功效數據尚未被建立。

目前尚無關於在罹患腎功能不全或肝病或年長的病患使用硫酸魚精蛋白的任何資料。

4.3 禁忌

對於硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 或任何賦形劑有過敏反應者。

4.4 特別警語和注意事項

施打硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 會引起過敏性反應，因而必須備有復甦術和治療休克的設備。

施打硫酸魚精蛋白 protamine sulphate，尤其是施打速度太快時，可能會導致嚴重的低血壓。

對於 Protamine Sulphate LEO[®] 過敏的危險因子 (包括過敏性反應)：

- 對魚有過敏
- 曾經以魚精蛋白胰島素 protamine insulin、硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 或氯化魚精蛋白 protamine chloride 治療的病患
- 不孕的男人
- 輸精管結紮術 (即節育) 的病患

因此，若將 Protamine Sulphate LEO[®] 給予具有任何這些症狀的病患作為急救措施時，應在密切監測下治療病患。

因為硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 本身具有抗凝血活性，因此，若 Protamine Sulphate LEO[®] 過量使用或者使用時未合併肝素或低分子量肝素，可能會延長凝血時間。

儘管硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 對於肝素 heparin 具有適當之中和作用；但是，偶而有伴隨著肝素 / 低分子量肝素出血的反彈性抗凝血作用 (A rebound anticoagulant effect) 之報導。在心臟血管手術若有體外循環維生系統 (extra corporeal circulation) 施打硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 後 30 分鐘至 18 小時之間時，這種狀況的發生機率更為頻繁。這個出血反彈會影響硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 之後的劑量。

使用 protamine sulphate 作為反轉皮下注射肝素或低分子量肝素的作用時，可能會引起反彈性出血，反應出肝素或低分子量肝素自作為儲存位置的皮下注射部位持續釋放出來。病患在進行重複給予 Protamine Sulphate LEO[®] 劑量的長時間程序時，應謹慎進行凝血參數的監測，例如活化凝血時間 (ACT)，而由於 protamine sulphate 可能會加重因體外循環引起的血小板減少症，因此，應監測血小板計數。

當肝素 heparin 過量，在沒有顯著出血的情形下，應當審慎考慮是否使用硫酸魚精蛋白 protamine sulphate，並且應當對於個別病患考量其風險效益比。評估時，必須考慮肝素 heparin 相當短的半衰期 (特別是靜脈注射投予) 和施打硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 的潛在風險。

本品每 5 毫升含少於 1 毫莫耳 (23 毫克) 鈉，亦即本質上是無鈉的。

4.5 交互作用

除了肝素 heparin 和低分子量肝素 LMWH 之外，沒有執行過其他關於交互作用的研究。

4.6 懷孕或授乳

懷孕

目前沒有或有限數量的懷孕婦女使用硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 的資料。

未曾進行任何動物的生殖毒性研究。

目前未有關於動物試驗生殖毒性的充分資料。

Protamine Sulphate LEO[®] 不建議使用於懷孕期間與未避孕的具生育能力女性，除非該女性的臨床情況極需要接受 protamine sulphate 治療。

哺乳

目前尚不知道硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 是否會分泌到母乳當中。

生殖力

Protamine sulphate 目前未進行關於生殖力的臨床或非臨床試驗。

4.7 對於駕駛與操作機械能力的影響

Protamine Sulphate LEO[®] 不會或幾乎不會影響駕駛或操作機械的能力。

4.8 不良反應

由於無法依據現有資料估計，因此，目前未知不良反應的發生率。

最嚴重的通報不良反應為低血壓、肺高血壓與過敏性反應。

以下依據 MedDRA 系統器官分類 (SOC) 列出不良作用。在各個 MedDRA SOC 中，依據嚴重程度遞減的方式列出不良反應。

胃腸道疾患

嘔吐。

免疫系統疾患

過敏性反應 (包括過敏性休克，甚至致死) 過敏。

肌肉骨骼與結締組織疾患

背痛。

呼吸道、胸腔與縱膈腔疾患

肺高壓。

血管疾患

低血壓 (包括血壓降低)*。

出血。

* 某些通報的低血壓事件可能具有過敏性背景。

特定不良反應之說明

過敏包括免疫調節過敏反應 (可能的風險因子請參閱 4.4 節)。

曾觀察到類似蕁麻疹或其他皮疹、周邊血管擴張、呼吸困難或血管性水腫的症狀，較為嚴重的反應包括支氣管痙攣、低血壓伴隨心臟與循環功能改變、失去意識與痙攣。使用 protamine 後曾發生致死性過敏性休克。長時間低血壓伴隨心搏過緩、紫紺、呆僵、昏厥、失去意識或暫時性心搏停止。

給藥過快可能引起低血壓（暫時性或嚴重）或心搏徐緩，且增加過敏性反應的風險。

兒童病患

兒童與成人觀察到近似的安全性資料。

4.9 過量

由於硫酸魚精蛋白本身具有抗凝血的效果，過量可能造成出血。除此之外，在使用高劑量硫酸魚精蛋白 protamine sulphate (800 毫克 /70 公斤) 的志願者中，觀察到與劑量相關之組織胺釋放的典型症狀為：搔癢、潮紅、疲倦、全身無力、噁心 / 嘔吐、頭痛、過度換氣和體溫上升。

過量的處置：

硫酸魚精蛋白過量引起出血時，應當停止施打藥物。在這樣的狀況下，為了判定硫酸魚精蛋白是否為造成出血的原因，通常會使用以硫酸魚精蛋白進行的肝素滴定試驗，和測定血漿凝血的時間。若是嚴重出血的話，可能也需要輸液全血或新鮮冷凍血漿。低血壓的病人可能需要額外打點滴、氧氣、腎上腺素、多巴酚丁胺或多巴胺。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

ATC 代碼：V03AB14。

硫酸魚精蛋白 Protamine sulphate 是一種強鹼性聚陽離子胍肽，為一種純化的胍肽硫酸鹽混合物，其胍肽主要是由鹼性胺基酸精胺酸 basic amino acids arginine (超過 67%)、脯胺酸 proline、絲胺酸 serine 和纈胺酸所組成。當硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 與強酸性的肝素 heparin 或低分子量肝素 low molecular weight heparin 結合，會形成了一種穩定的混合物，使後者喪失抗凝血的活性。

硫酸魚精蛋白 Protamine sulphate 中和肝素的抗凝血效果。它幾乎完全中和低分子量肝素 LMWH 的抗凝血酶 antithrombin (抗凝血因子 IIa, anti IIa) 的活性，並能部分地中和低分子量肝素的抗凝血因子 Xa 的效果。

不同的低分子量肝素 LMWHs 被硫酸魚精蛋白 protamine sulphate 中和的程度，已在體外試驗中被測出來。結果整理如下表所示：

	被中和的抗凝血因子 Xa	被中和的抗凝血因子 IIa
瑞為肝素鈉， Reviparin	37%	>84%
依諾肝素鈉， Enoxaparin	46%	>87%
那曲肝素鈣， Nadroparine	51%	>89%
達替肝素鈉， Dalteparin	59%	>93%
亭札肝素鈉， Tinzaparin	81%	>96%

抗凝血因子 IIa 活性被中和至低於定量的下限值。

5.2 藥動學特性

硫酸魚精蛋白 Protamine sulphate 起始作用 (onset of action) 迅速。肝素 heparin 的中和作用在靜脈注射之後 5 到 15 分鐘內即可產生。

魚精蛋白 - 肝素 protamine-heparin / 魚精蛋白 - 低分子量肝素 protamine-LMWH 複合物的代謝途徑仍未得知。

5.3 臨床試驗前的安全性數據

目前除了已經納入 SPC 其他章節的資料以外，沒有其他有關安全性評估的臨床前資料 pre-clinical data。

6. 藥品細項

6.1 賦形劑

氯化鈉

注射用水

鹽酸 Hydrochloric acid (用以調整 pH)

氫氧化鈉 Sodium hydroxide (用以調整 pH)

6.2 配伍禁忌

硫酸魚精蛋白溶液 Protamine sulphate solutions 和某些抗生素不相容，包括一些頭孢菌素 cephalosporins 和盤尼西林 penicillins。

除了第 6.6 節所提到的醫藥產品之外，本品不能和其他醫藥產品相混合。

6.3 儲存期限

3 年。

打開安瓿之後應立即使用。

6.4 儲存特別注意項目

貯存溫度 30°C 以下。

6.5 包裝

每安瓿 5 毫升溶液 (無色第一類玻璃 type I glass)，每盒 50 支安瓿。

6.6 丟棄時特殊注意事項

打開安瓿之後應立即使用。

任何殘留的溶液都應當被丟棄。

僅在溶液是清澈及安瓿是完整時才能使用。

任何未使用的產品或廢棄物都應當依據當地法規加以棄置。

“理奧”硫酸魚精蛋白注射液 Protamine sulphate LEO Pharma 可以經由緩慢的靜脈輸注，在此情形下，應使用 9 毫克 / 毫升氯化鈉溶液。此混合物不可儲存。

國外許可證持有者：LEO Pharma A/S

地址：Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Denmark

製造廠：CENEXI

廠址：52, rue Marcel et Jacques Gaucher 94120 Fontenay-sous-Bois France

藥商：禾利行股份有限公司

地址：台北市敦化北路 311 號



LEO